Aus der Universitäts - Frauenklinik W ü r z b u r g
Direktor: Professor Dr. Karl B u r g e r

DIABETES UND WEIBLICHES GENITALCARCINOM.

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n

verfasst und der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Julius - Maximilians - Universität Würzburg
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von
Edith Bürger
aus Schwäbisch Gmünd

Würzburg 1956

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543517_0021

Aus der Universitäts - Frauenklinik W ü r z b u r g
Direktor: Professor Dr. Karl B u r g e r

DIABETES UND WEIBLICHES GENITALCARCINOM.

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n

verfasst und der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Julius - Maximilians - Universität Würzburg
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von
Edith Bürger
aus Schwäbisch Gmünd

Tag der mündl. Prüfung:
18. Jan. 1956

Würzburg 1956

Referent: Professor Dr.med. Karl B u r g e r

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Universität Würzburg

Inhaltsverzeichnis

A Allgemeine Beziehungen zwischen Diabetes mellitus und Carcinom ..... S. 3

B Auszüge aus den Krankengeschichten der Würzburger Frauenklinik ..... S. 7

C Mögliche Ursachen der Hyperglykämien und Glykosurien nach bestrahltem Carcinom des weiblichen Genitale S.10

D Hypoglykämien S.25

E Zusammenfassung S.26

F Literaturnachweis S.28

A Allgemeine Beziehungen zwischen Diabetes mellitus und Carcinom

Im Krankengut der Universitäts-Frauenklinik in Würzburg fiel es in den letzten 5 Jahren auf, dass es zu einem relativ häufigen Zusammentreffen von Genitalcarcinom und Diabetes mellitus kam. Es handelt sich dabei sowohl um Fälle, bei denen das Carcinom wie zufällig bei Diabetikerinnen auftrat, wie auch um solche, bei denen erst nach der therapeutischen Röntgen-Radium-Bestrahlung eine beträchtliche Hyperglykämie nachgewiesen wurde. Da unser Krankengut nicht ausreicht,um sich endgültig auf eine Ursache dieses Zusammentreffens der beiden Erkrankungen festlegen zu können, wurde die zur Zeit einschlägige Literatur gesichtet und niedergeschrieben.

Über die Syntropie von Diabetes mellitus und Carcinom herrschen in der neueren Literatur so entgegengesetzte Ansichten, dass es angebracht erscheint, beide ausführlich anzuführen. In den veröffentlichten Statistiken wurde von internistischer Seite vor allem die Carcinomzunahme bei Diabetikern in den letzten 3o Jahren berücksichtigt, während die Pathologen in erster Linie Vergleichszahlen zwischen dem Vorkommen von Carcinom bei Diabetikern und Nichtdiabetikern zu ermitteln suchten.
GRAFE hält die Kombination von Diabetes mellitus mit Carcinom für erheblich häufiger als es unter der Annahme zu erwarten wäre, dass beide Krankheiten voneinander unabhängig wären. Unter den 12 ooo Diabetiker-Patienten von JOSLIN litten 2,6 % an malignen Tumoren. Neuerdings geben ELLINGER und LANDSMAN (1944) 3,o4 % für das Montefiore-Hospital in New-York an. Das ist das 6,5 fache des Vorkommens an Krebs (o,46 %) in der Bevölkerung von New-York.
Nach E.MAIER kamen in Wien und Umgebung 1932 - 1947 auf 23o Zungencarcinome 2,6 % Diabetes und auf 2 286 Collumcarcinome 3,7 % Diabetes.
Von den 4 155 Todesfällen der Jahre 1944 - 1952 über die JOSLIN und Mitarbeiter in den letzten Auflagen ihres Standardwerkes

berichten, entfielen 9,4 % auf die Kombination von Diabetes mellitus mit Carcinom. Fast die gleiche Zahl fand auch WARREN bei seinen 527 Diabetikersektionen.(47 = 8,9 %). Das sind sehr hohe Zahlen, die tatsächlich den Gedanken nahelegen, dass der Diabetiker zu Carcinom und der Carcinomatöse zu Zukkerkrankheit neigt.

In seinem "Treatment of Diabetes mellitus" veröffentlicht JOSLIN sehr aufschlussreiche Statistiken:

Jahre	Diabetesfälle	Davon an Ca gestorben	Prozentsatz
1898 - 1914	326	5	1,5
1914 - 1922	836	32	3,8
1922 - 1936	3988	35o	8,8
1937 - 1943	2583	227	8,8
1944 - 15.Mai 46	651	58	8,9

Diese Tabelle zeigt die deutliche Zunahme der Sterblichkeit an Carcinom bei Diabetikern in den letzten 3o Jahren(Versechsfachung). Sehr aufschlussreich ist auch die vom selben Autor verfasste und veröffentlichte Statistik über die gewaltige Zunahme der Krebssterblichkeit bei Diabetikern in Massachusetts. Sie zeigt zugleich die Abhängigkeit dieser beiden Krankheiten vom Alter der Patienten:

	Prozentsatz der Krebstodesfälle bei Diabetikern			
Jahr	Gesamtprozentzahl	Alter 4o-49Jahre	5o-59	6o-69
1895	3,49	7,57	1o,32	8,87
19oo	4,12	8,67	11,o7	9,36
19o5	4,94	9,42	11,87	1o,59
1911o	5,77	1o,38	13,2o	11,33
1915	6,92	11,17	14,39	13,15
192o	7,75	11,96	17,12	14,97
1925	1o,1o	14,o4	17,83	16,74
193o	11,74	14,49	19,13	17,33
1935	12,79	15,44	18,46	17,71
194o	14,26	17,7o	19,95	18,38
1944	14,68	18,66	2o,21	19,16

Über die Ursachen dieser Zunahme werden in der Literatur nur Vermutungen geäussert. Eine Hauptursache sieht GRAFE in der inzwischen eingetretenen längeren Lebensdauer der Menschen, d.h. das Aufrücken in die carcinomgefährdeteren Jahre(von

46,7 Jahren 1914 auf 64,5 Jahre 195o).Dadurch wird aber die vielfach höhere Zunahme der malignen Tumoren bei Diabetikern nicht ausreichend erklärt. Er hält für möglich, dass der grosse Zuckerreichtum des diabetischen Organismus dem Entstehen und dem schrankenlosen Wachstum der Krebszellen Vorschub leistet. Dafür spricht auch die Feststellung von ELLINGER und LANDSMAN (1944), dass zwischen Virulenz der malignen Tumoren und der Schwere des Diabetes nahe Beziehungen bestehen. In ihren Untersuchungen nahm die Lebensdauer der Kranken seit Einsetzen der Carcinom-Erscheinungen von 4,6 Jahren in leichten Fällen der Zuckerkrankheit auf o,9 Jahre in schweren Fällen ab.

RONDONI, v.WITZLEBEN, MÜNZER u. RUPP, HÄNDEL u. TADEMURA u.a. haben durch Versuche gezeigt, dass Zuckerinjektion das Gewebswachstum fördert. Insulininjektion soll es hemmen (RONDONI, SILBERSTEIN, FREUD u. REVESZ, BRARD, BRÜNINGS, SANNIE, v.WITZLEBEN). FISCHER-WASELS betont allerdings, dass Menge, Art und Verabreichung eines Stoffes dabei eine grosse Rolle spielt.

Interessant ist, dass die Ansicht der Pathologen einen gewissen Widerspruch zu der vorher genannten bildet:

So sind sich SCHÄFER, KRÜGER, SEIFERT u. EICHLER und WERNER darüber einig, dass die Diabetiker eine signifikant geringere Häufigkeit der Carcinome als die Nichtdiabetiker haben. Zwei Zahlenbeispiele sollen das aufzeigen: Von den 19 242 Obduzierten von SEIFERT u. EICHLER wiesen 637 = 3 % einen Diabetes mellitus auf. 59 = 9 % der Diabetiker hatten gleichzeitig einCarcinom. Von seinen 18 6o5 Nichtdiabetikern hatten insgesamt 3 524 = 19 % gleichzeitig ein Carcinom. Also beträgt die Differenz der Carcinomhäufigkeit bei Nichtdiabetikern und Diabetikern rund lo %. WERNER kam sogar auf 13 % bei seinem grossen Material von 25 147 Sektionen.

Ein Vergleich mit statistischen Zusammenstellungen anderer Autoren lehrt, dass die Carcinomhäufigkeit beim Diabetes mellitus im Obduktionsgut meist zwischen 5 - lo % beträgt und damit u n t e r dem für die übrige Bevölkerung ermittelten Wert liegt.

Die Pathologen SEIFERT u. EICHLER glauben zwei Ursachen für

die geringere Häufigkeit verantwortlich zu machen: Einen Altersfaktor und einen Stoffwechselfaktor. Sie sind der Meinung, dass die geringe Krebshäufigkeit beim Diabetes durch die vorzeitige Letalität der Diabetiker bedingt sei. Ausserdem vertreten sie die Auffassung, im Gegensatz zu oben angeführter Ansicht über die wachstumsfördernde Wirkung von Zucker, dass die acidotische Stoffwechsellage und das vermehrte Auftreten intermediärer, für das Geschwulstwachstum scheinbar ungünstiger Stoffwechselprodukte, beim Diabetiker Ursache dieses Phänomens sein könnten.
Von anderen Autoren wird die Hyperglykämie bei Carcinomatösen auch in dem Sinne gedeutet, dass hierin der Ausdruck einer Kohlenhydratbereitstellung für die mit dem Tumorwachstum eng verbundene Glykolyse zu suchen sei(RONDONI, WETZLER-LIGETI). Auch REDING fand bei Krebskranken Hyperglykämien ohne Diabetes mellitus und leicht veränderte Zuckerbelastungskurven. SIEBERT berichtet über bestimmte Stoffwechselveränderungen, die mit dem malignen Wachstum verbunden seien.
Darüber hinaus gibt es eine ganze Reihe z.T. sich widersprechender Untersuchungen über den Blutzucker bei Carcinom, über die Veränderungen der Strahlensensibilität der Tumoren durch Insulin oder Zucker und über den Einfluss des Insulins auf das Tumorwachstum.

Die Lokalisation des Carcinoms bei Diabetikern unterscheidet sich nach WERNER nicht grundsätzlich von der bei Nichtdiabetikern. Unter den lol diabetischen Ca-Kranken von JOSLIN-MARBLE entfielen:

14 % auf Uterus
14 % auf Mamma
13 % auf Colon und Sigmoid
12 % auf Pankreas
9 % auf Rectum
6 % auf Mundhöhle
5 % auf Haut
1-4% auf andere Organe als Sitz und Ausgangspunkt der malignen Entartung.Fast immer unter diesen Fällen war das Carcinom die zweite Erkrankung.
Die sehr seltenen Sarkome und anderen nichtcarcinomatösen Tumoren sind in den angeführten Zahlen meist mitenthalten.

B Auszüge aus den Krankengeschichten der Würzburger Frauenklinik

Aus einer grösseren 1950 - 1955 beobachteten Anzahl von Fällen werden einige charakteristische Krankengeschichten wiedergegeben:

1.) F.M. 57 Jahre alt, Kr.Bl. 28 III/122.
Einlieferung am 5.7.54 wegen starker Genitalblutung. Diagnose: Collum-Ca. Kein Diabetes vorhanden. Ther.: Kombinierte Rö-Ra-Bestrahlung vom 9.7.54 - 14.7.54. Bei einer Kontrolluntersuchung am 2.6.55 gibt die Patientin an, dass bei ihr anlässlich einer Probeexcision aus der Brust, die nichts Malignes ergeben haben soll, Zucker festgestellt worden sei. Insulinbehandlung und entsprechende Diät erforderlich.

2.) M.A. 5i Jahre alt, Kr.Bl. 27 I/12.
Einlieferung am 19.1.53 wegen starker Genitalblutungen nach 8-wöchigem wässrigen Fluor. Diagnose: Collum-Sarkom. Kein Diabetes. Ther.:Komb. Rö-Ra-Bestrahlung vom 21.1.53 - 16.3.53. Auftreten von Fieber. Vierteljährliche Kontrolluntersuchungen bieten keinen Anhalt für ein Recidiv. 3o.12.54: Recidivverdacht. 31.i2.54: Plötzlicher praekomatöser Zustand, Blutzucker 542 mg%, Aufgeregtheit, Zittern, starker Durst. Verlegung in Med.Klinik, Diabeteseinstellung, tägl. Insulin erforderlich. Zurückverlegung in die Frauenklinik am 25.1. 55. Weiterbestrahlung bis 11.2.55. Entlassung.

3.) B.Ph. 66 Jahre alt, Kr.Bl. 27 II/66.
Anamnese: Seit einem halben Jahr etwas Blutabgang. Abrasio im April 53. Blutung hörte nicht auf. Am 12.5.53 Einweisung in die Klinik. Diagnose: Cervixpolyp mit praecarcinomatösen Veränderungen. Kein Diabetes. Ra-Einlage am 12.5.53. Entlassung am 19.5.53. Am 31.8.54 wird Patientin erneut eingewiesen, da eine Abrasio ein Corpus-Ca ergeben hatte.Bestrahlung vom 1.9.54 - 3o.9.54. Untersuchung des Blutzuckers am 3.9.54: 347 mg %. Zuckerdiät. Entlassung am 3o.9.54. Blutzucker hält sich auf ca 17o mg %.

4.) B.J. 58 Jahre alt, Kr.Bl. 25 I/23.
Anamnese: Nie ernst krank gewesen. Kein Diabetes. Aufnahme in die Klinik am 2o.2.51 wegen starker Genitalblutung.Diagnose: Collum-Ca III. Komb.RöRa-Bestrahlung bis 29.3.51. Entlassung. Vierteljährliche Kontrolluntersuchungen ergeben bis 26.3.53 kein Recidiv. Am 6.5.55 6 Bestrahlungen auf das rechte Parametrium wegen Infiltration bis zum 16.5.55. Am 29.7.55 wird Patientin wieder gebracht in praekomatösem Zustand. Starker Durst, trinkt tägl. bis 6 l Flüssigkeit, Blutzucker 4oo mg %. Genitalbefund unverändert, internistische Behandlung.

5.) M.B. 59 Jahre alt, Kr.Bl. 26 II/86.
Anmnese: Kein Diabetes. Aufnahme am 1o.7.52 wegen Genitalblutungen. Diagnose: Corpus-Ca. Bestrahlung vom 25.7.52 - 22.8.52. Entlassung. Vierteljährliche Kontrolluntersuchungen. Wiederaufnahme wegen erneuter Blutungen am 2o.11.53. Ra-Einlage. Entlassung. Am 18.7.55 erneute Blutung. Wiederaufnahme, Bestrahlung. Blutzucker am 2o.7.55: 257 mg %. Täglich Insulin. Entlassung am 17.8.55. Blutzucker bleibt mit tägl. 5o Dep. Insulin bei ca 23o mg %.

Fälle mit Diabetes vor der Bestrahlung.

6.) F.L. 63 Jahre alt, Kr.Bl. 27 II/81.
Anamnese: Seit 1952 Diabetes mellitus. Seit derselben Zeit weisslicher Ausfluss. Von April 1953 - Mai 1953 immer leichte Blutungen. Aufnahme in die Klinik am 5.6.53. Diagnose: Collum-Ca II. Blutzucker 253 mg %. Ther.: Komb. Rö-Ra-Bestrahlung, da Operation nicht angezeigt. 8.6.53: Blutzucker 22o mg %. 9.6.53: Beginn der Bestrahlung. 12.6.53: Blutzucker 1o6 mg %. 16.6.53: Ra-Einlage. Blutzucker 175 mg %. 2o.6.53: Blutzucker 2o6 mg %. 9.7.53: Abschluss der Behandlung, Entlassung.

7.) V.M. 63 Jahre alt, Kr.Bl. 27 I/47.
Anamnese: Seit 1948 Diabetes mellitus. Im Sommer 1949 kleines schmerzhaftes Knötchen am Damm, das als Diabetesfolge angesehen wird. Langsames Wachstum der Stelle. Im März 1953 Vulva-Carcinom festgestellt. Klinikaufnahme am 7.4.53. Blutzucker 15o mg %. 8.4.53: Beginn der Bestrahlung,Diabetesbehandlung,

2 mal 4o E Insulin. 9.4.53: Blutzucker 1o9 mg %. 17.4.53: Blutzucker 136 mg %. 21.4.53: Partielle Vulvaabtragung, Blutzuckeranstieg p.op. auf 144 mg %. 22.4.53: Temp.38,6 Gr. Blutzucker 2o4 mg %. 24.4.53: Temp. abgefallen, Blutzucker 158 mg %. 28.4.53: Wunde zugranuliert, Ra-Moulage, Blutzucker 115 mg %. 3o.4.53: Zweite Moulage. 2.5.53: Dritte Moulage. 4.5.53: Blutzucker 133 mg %. Rö- Bestrahlung vom 5.5.- 8.5.53. 13.5.53: Blutzucker 228 mg %. 15.5.53: Blutzucker 275 mg %. 2o u. 4o E.Insulin täglich. 16.5.53: Blutzucker 21o mg %. 18.5.53: Blutzucker 16o mg %, Entlassung.

8.) P.M. 59 Jahre alt, Kr.Bl. 27 III/131.
Anamnese: Seit 1938 Diabetes mellitus. 195o Staroperation. Seit Mai 1953 Schmerzen im Unterlaeib. Im August 1953 geringe Blutung und Fluor. Klinikaufnahme am 3.9.53. Diagnose: Corpus-Ca. Ra-Einlage. Blutzucker 227 mg %. 7.9.53: Blutz. 2o8 mg %. 9.9.53: Beginn der Rö-Bestrahlung bis 7.1o.53. 12.9.53: Blutzucker 265 mg %. 18.9.53: 234 mg %. 24.9.:191 mg%. 3o.9.53: 241 mg %. 7.1o.53: 235 mg %. Nach Einstellung der diabetischen Stoffwechsellage in der Mediz.Klinik Entlassung.

9.) G.M. 57 Jahre alt, Kr.Bl. 24 I/15.
Anamnese: Seit 1948 Diabetes mellitus. Seit einigen Tagen Genitalblutung. Aufnahme in die Klinik am 3.1.5o. Diagnose:Collum-Ca III. 4.1.5o: Drohendes Praekoma. Verlegung in Mediz. Klinik. Wiederaufnahme am 2o.1.5o. Kombinierte Rö-Ra-Bestrahlung vom 23.1.5o - 14.2.5o. Am 2o.2.5o erneutes drohendes Praekoma, Verlegung in Mediz. Klinik. 5.9.5o: Recidiv, Wiederbestrahlung. Hoher Blutzucker, starke Zunahme der Metastasen bis 7.3.51. Exitus letalis.

C Mögliche Ursachen derHyperglykämien und Glykosurien nach bestrahltem Carcinom des weiblichen Genitale

Wie aus den oben angeführten Krankengeschichten ersichtlich ist, fiel es in der Würzburger Universitäts-Frauenklinik auf, dass ein beträchtlicher Teil der Patientinnen erst nach der therapeutischen Bestrahlung eine starke Hyperglykämie aufwies, ja sogar in einen praekomatösen Zustand geriet, ohne dass vorher in der Anamnese ein Diabetes zu verzeichnen gewesen wäre. Alle Autoren stimmen darin überein, dass es sich - wenigstens was den während bzw. nach der Bestrahlung aufgetretenen "Diabetes" betrifft - nicht immer um einen echten Diabetes handelt, sondern nur um eine mehr oder weniger starke Hyperglykämie. Sich über die Ursachen dieser aufgetretenen Hyperglykämien festzulegen, ist heute noch nicht möglich. Es wurden lediglich aus der Literatur die in Frage kommenden Gedankengänge ausgewählt, und es ergaben sich so folgende Möglichkeiten, die entweder einzeln für sich oder in Verbindung miteinander als Ursache in Frage kommen könnten:

1.) Direkte Strahlenschädigung des Pankreas

2.) Metastasen oder Primär-Carcinom des Pankreas

3.) Schädigung des Pankreas durch vermehrten Anfall von Eiweissabbauprodukten

4.) Diabetesentstehung infolge des psychischen Traumas

5.) Durch die Bestrahlung verursachte Störung in der vegetativen Regulation

6.) Eintritt in die physiologische Menopause

7.) Manifestierung eines latenten Diabetes

1.) Direkte Strahlenschädigung des Pankreas

Da es im allgemeinen üblich ist, während der Bestrahlung die Oberbauch= und Rückenfelder mit Bleigummi abzudecken, ist eine direkte Bestrahlung des Pankreas theoretisch und praktisch unmöglich. Dagegen ist nicht ausgeschlossen, dass das betreffende Organ von Sekundärstrahlen getroffen wird. Dass dabei der Inselapparat Schaden leidet, könnte durchaus im Bereich der Möglichkeit stehen.
Nach SCHUBERT und HÖHNE ist die Strahlenempfindlichkeit gesunder Körpergewebe geordnet nach abnehmender Empfindlichkeit folgende(nach DU MESUIL DE ROCHEMONT):

Lymphgewebe, Knochenmark, Thymus
Ovarien, Hoden
Schleimhäute
Speicheldrüsen
Haarpapillen
Schweiss= und Talgdrüsen
Epidermis
Seröse Häute, Lunge
Leber, Pankreas
Thyreoidea
Muskelgewebe
Bindegewebe und Gefässe
Knorpel= und Knochengewebe
Ganglienzellen und Nerven

Obwohl also das Pankreas etwa in des Mitte der Strahlensensibilität der Organe steht, soll eine Röntgenschädigung nach diesen Autoren nur selten vorkommen.
Nach denselben Forschern soll die Applikation hoher Strahlendosen am excretorischen Apparat des Pankreas zu verminderter Speichelabsonderung führen. Im Tierexperiment fand man nach Verabreichung von Dosen zwischen 480 und 1 200 r eine schwere Degeneration des sezernierenden Parenchyms (CAPOCACCIA).
Über die strahlenbedingte Funktions= und Organveränderung des Inselapparates ist dagegen klinisch wenig bekannt geworden. Bei therapeutischen Magenbestrahlungen hat man weder Störung in der Insulinproduktion, noch eine Degeneration des Inselapparates feststellen können. Tierexperimentelle Untersuchungen haben ebenfalls keine eindeutige Strahlenwirkung auf den innersekretorischen Pankreasteil erkennen lassen (CAPOCACCIA, HEINLEIN, TERBRÜGGEN).

Untersuchungen der Blutfermente und des Kohlenhydratstoffwechsels von HEINLEIN und TERBRÜGGEN haben allerdings gezeigt, dass die Röntgenbestrahlung des Organs einen Anstieg der Blutfermente zur Folge hat, besonders stark bei Kranken mit Pankreatitis. Im Tierexperiment gelang es, durch direkte Bestrahlung mit 250 - 1 000 r schwere degenerativ-entzündliche Veränderungen zu erzeugen, die mit Abweichungen im Kohlenhydratstoffwechsel einhergingen. Der excretorische Teil ist auch nach diesen Autoren empfindlicher als das Langerhans'sche Organ.

Nach GROSSE-BROCKHOFF ist ein Zusammenhang zwischen E n t s t e h u n g eines Diabetes und einer Strahlenschädigung des Pankreas abzulehnen. Er gibt dagegen eine mögliche V e r s c h l i m m e r u n g eines bereits bestehenden Diabetes durch die Strahlenreaktion zu, insofern nämlich, als durch die Eiweisszerfallsprodukte bzw. das freiwerdende Histamin der an sich schon minderwertige Inselapparat weiter geschädigt werden kann. Auch ist er der Meinung, dass es dadurch zu einer vorzeitigen Manifestierung eines bis dahin latent gebliebenen Diabetes kommen kann.

Nach SCHUBERT und HÖHNE sind ferner noch die möglichen Kumulationsschäden zu bedenken. Darunter verstehen sie die erhöhte Strahlenempfindlichkeit schon geschädigter kranker Organe. Auch Erkrankungen, die den Gesamtorganismus stark in Mitleidenschaft ziehen, zeigen eine erhöhte Strahlensensibilität. Als Beispiele dieser Art nennen die genannten Autoren die Basedow'sche und Addison'sche Krankheit, Diabetes, Nephritis, infektiöse Erkrankungen und septische Zustände. Praktisch ergibt sich nach SCHUBERT deshalb für den Strahlentherapeuten hieraus die Forderung, sich vor Einleitung der Behandlung darüber klar zu werden, ob und in welchem Umfange nach dem Gesundheitszustande des Patienten mit einer veränderten Strahlensensibilität zu rechnen ist. Trotzdem wird es sich in manchen Fällen nicht vermeiden lassen, dass unerwünschte Nebenwirkungen auftreten. Diese werden dann in Kauf genommen werden müssen, wenn ihr Ausmass in einem richtigen Verhältnis zu der Schwere des zu behandelnden Grundleidens steht.

2.) Metastasen oder Primär - Carcinom des Pankreas

Zu der Frage, ob in einer carcinomatösen Infiltration und Zerstörung des Pankreas die Ursache einer Diabetesentstehung zu suchen ist, ist zu sagen, dass sich so gut wie alle bedeutenden Diabetesforscher darüber einig sind, dass dies nur ausserordentlich selten der Fall ist (JOSLIN, FALTA und HÖGLER, GRAFE und KÜHNAU, FRANK, DASHIELL u. Mitarb., HOFFMANN, HOFF, KIEFER, RUDOLF und WERNER).
Begründet wird die Seltenheit der diabetischen Komplikation bei Pankreascarcinom vielseitig. Die Lokalisation des primären Pankreaskrebses sowie der Metastasen ist vorwiegend im Kopf, seltener im Körper, am seltensten im Schwanzteil des Pankreas (GRUBER), während die Langerhans'schen Inseln ihren Hauptsitz in der Cauda pancreatis haben (JOSLIN, FALTA und HÖGLER). Auch sollen die Inseln gegen den einwachsenden Krebs resistenter sein auf Grund ihrer selbständigen Blutversorgung. In zwei von JOSLINS Fällen stellte der Pathologe fest, dass sogar innerhalb des carcinomatösen Pankreasgewebes einige intakte Inselzellen zu finden waren. Ausserdem müssten nahezu 9/10 des Pankreas zerstört oder entfernt sein, damit ein Diabetes entsteht. Vielleicht auch erschwert die das Carcinom begleitende Kachexie das Manifestwerden des Diabetes (FALTA und HÖGLER). Auch HOFF hat festgestellt, dass auch bei ausgedehnten Tumorzerstörungen des Pankreas ein Diabetes oft vermisst wird.

Andererseits sind sich fast alle Autoren über die grössere Häufigkeit des Pankreascarcinoms bei Diabetikern einig. MARBLE, MC.KITTRIK u. ROOT halten den Prozentsatz sogar für auffallend hoch: MARBLE 13 %, MC.KITTRIK u. ROOT sogar 32,4 % gegenüber nur 2,5 - 4,8 % bei Nichtdiabetikern. Andere Werte liegen zwischen 1,8 u. 6 %. Allerdings lässt sich aus den genannten Zahlen nicht entnehmen, ob der Diabetes auf Grund des Pankreascarcinoms entstand, oder umgekehrt der Pankreaskrebs die sekundäre Erkrankung darstellte, was mit grösserer Wahrscheinlichkeit anzunehmen ist, wenn wir die oben angeführte Meinung annehmen. Eine Ursache der grösseren

Häufigkeit wird in der Literatur in der bei Diabetikern relativ oft vorkommenden Pankreatitis als praecanceröse Erkrankung vermutet.

Über die Häufigkeit sekundärer Pankreascarcinome, Metastasen anderer Organcarcinome ins Pankreas, gehen die Auffassungen sehr auseinander. Man darf wohl annehmen, dass diese etwa so häufig sind wie die primären Pankreascarcinome, doch finden sie klinisch und pathologisch-anatomisch weit weniger Beachtung, da die primäre Tumorerkrankung das klinische Bild beherrscht. Am häufigsten sind Pankreasmetastasen bei Magencarcinomen, dann bei Gallenwegs= und Lebercarcinomen, dann bei Bronchialcarcinomen (KATSCH u. GÜLZOW). Genitalcarcinom als Ausgangstumor, um das es sich ja in unseren Fällen handelt, ist in der einschlägigen Literatur gar nicht genannt. Pankreasmetastasen diesen Ursprunges dürften also sehr selten sein. Auch spricht der oft so gute Allgemeinzustand unserer Patientinnen nach der Bestrahlung gegen eine Metastasierung des Tumors. Ein Krebsbefall der Bauchspeicheldrüse zeigt sich bekanntlich häufig in frühzeitigem Ikterus, was wir bei keiner unserer Frauen beobachten konnten. Allerdings darf man sich auch nicht täuschen lassen: Es gibt nach KATSCH Fälle, in denen das Allgemeinbefinden, besonders der Appetit, trotz Metastasierung ins Pankreas auffallend lange leidlich oder sogar gut bleibt: Es gleicht sich die Appetitlosigkeit des Krebskranken mit der Appetitsteigerung des Pankreasdiabetikers aus.

3.) Schädigung des Pankreas durch vermehrten Anfall von Eiweissabbauprodukten

Dass es bei vermehrtem Anfall von Eiweissabbauprodukten zur Schädigung des Pankreas kommen kann, ist allgemein bekannt und nachgewiesen. So bedeuten die enormen Eiweisseinschmelzungen, die nach BÜRGER bei jeder grösseren Operation entstehen, besonders für den Diabetiker eine Gefahr. Nach HOLZKNECHT solles infolge des Auftretens von hochmolekularen Eiweissabbauprodukten zu einer Eiweisstoxikose kommen. Am ehesten dürfte die Allgemeinintoxikation aber auf das Freiwerden von Zerfallsprodukten der Zellsubstanz während der Bestrahlung, insbesondere auf Histamin und histaminähnliche Körper aus der Reihe der Nucleotide und Nucleoside (sog. H-Substanzen) zurückführbar sein (SCHUBERT u. HÖHNE).Vorstufen des Histamins sind in der Haut und überall in den Geweben vorhanden. Sie werden durch alle möglichen Hautreize mobilisiert, so durch U V- und Lichtstrahlen, durch Bürsten= Wärme= und Kälteanwendungen, in tief gelegenen Geweben auch durch Ultrakurzwellen (SCHLIEPHAKE). Die bei Genitalcarcinom geübte mehrfeldrige Röntgenbestrahlung bedeutet zweifellos einen sehr starken Hautreiz, der zur Aktivierung von Histamin führt.
Nach KATSCH u. GÜLZOW erzeugen Histamine, aber auch Peptoninjektionen am Pankreas Erscheinungen, die als Pancreatitis serosa gedeutet werden und zu schweren degenerativen und zirkulatorischen Veränderungen führen können. Sie dürfen im wesentlichen der anaphylaktischen Pancreatitis entsprechen, die als Gewebsantwort auf die Antigen-Antikörper-Reaktion entsteht ("Eiweisszerfallspankreatitis").
Jede Pancreatitis aber scheint nach FALTA u. HÖGLER, HOFF u.a. den Inselapparat irgendwie zu gefährden und besonders bei einem minderwertigen Inselorgan die Basis zur Entwicklung eines Diabetes schaffen zu können.
Da jedoch die für die Pancreatitis pathognomonischen Symptome, wenigstens bei den von uns beobachteten Fällen fehlen, dürfte diese Art der Diabetesentstehung ebenfalls eine seltene sein.

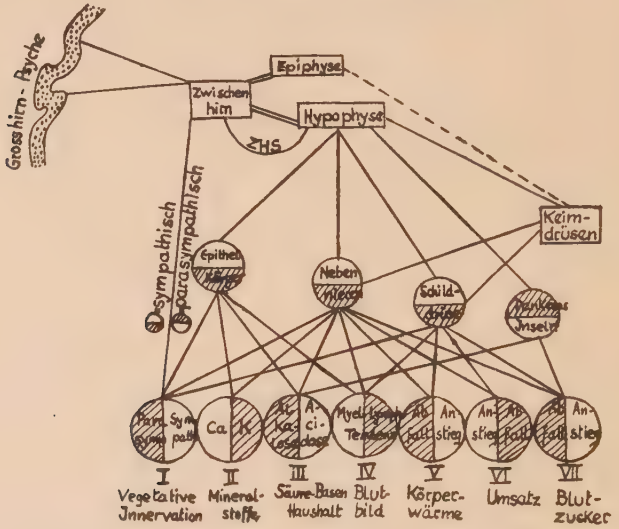
4.) Diabetesentstehung infolge des psychischen Traumas

Nach GRAFE spielt bei kaum einer anderen Krankheit die Psyche eine so grosse Rolle auf die Gestaltung des Leidens wie beim Diabetes mellitus. Schon die älteren Diabetesforscher, wie NAUNYN und FRECHICHS, sahen das seelische Trauma und auch körperliche Traumen verschiedener Art als häufige Ursache des Diabetes an. Es ist auch nachgewiesen, dass bei der Manifestation der Krankheit sehr oft eine neuropathische Disposition vorliegt.
Auch neuere Forscher, wie GRAFE, HOFF u.a., beschreiben Fälle, die bei klinischer Untersuchung keine Stoffwechselstörungen aufwiesen und dann in unmittelbarem Anschluss an ein psychisches Trauma an einem Diabetes mellitus erkrankten. Eine Erklärung hierfür ergibt sich daraus, dass etwaige Einflüsse vom Grosshirn und der Psyche her über die vegetativen Zentren des Zwischenhirns zur Auswirkung kommen. Freilich wird in jedem Fall einer Entstehung eines Diabetes auf psychischer Grundlage von obigen Autoren ein ererbt minderwertiges Inselsystem angenommen. Es wird sich daher nur um seltene Fälle handeln.
Weit häufiger ist die Verschlimmerung der bereits manifesten Krankheit durch psychische Faktoren, zu denen schon geringe vorübergehende Aufregungen, besonders aber länger dauernde seelische Belastungen gehören sollen, unter denen der Angst eine ausserordentlich schwerwiegende Rolle eingeräumt wird. (Bei einem Fall GRAFEs hat langdauernde Todesangst den Diabetes zur Auslösung gebracht.) Niemand wird bezweifeln, dass die Gewissheit, oder auch nur die Vermutung, an einem Carcinom erkrankt zu sein, eine schwere psychische Belastung für den Patienten bedeutet. Bei unseren Fällen ist dieser Faktor schon insofern gegeben, als viele Frauen allein aus der therapeutischen Bestrahlung einen Hinweis auf die Diagnose entnehmen zu können glauben. In der Regel ist die Verschlimmerung der Stoffwechsellage nur vorübergehend, aber es kann auch zu einer dauernden, oder jedenfalls lang andauernden Verschlechterung kommen.
Nach GRAFE ist ohne weiteres auch die Möglichkeit gegeben,

dass ein latenter Diabetes auf diese Weise manifest werden kann. Wir dürfen allerdings nicht den Fehler machen, das seelische Trauma bei Entstehung oder Verschlimmerung des Diabetes zu überschätzen, da ja fast jede Krankheit erst durch das Zusammenspiel zahlreicher Faktoren zustandekommt. Mehrere dieser Faktoren sind aber allein schon durch die Bestrahlung gegeben, wie aus dem bisher Gesagten hervorgeht, sodass der psychischen Überbelastung oft wenigstens eine mitwirkende Rolle eingeräumt werden kann.

5.) Durch die Bestrahlung verursachte Störung in der vegetativen Regulation

Die Gesamtheit der Steuerungseinrichtungen stellt ein Ordnungsprincip im Organismus dar, durch das erst die Einheit desselben geschaffen wird. Alle Teile des Organismus sind an dieser einheitlichen Steuerung beteiligt.
Da ein näheres Eingehen auf das Zusammenspiel der einzelnen wirkenden Kräfte hier zu weit führen würde, sei hier das Augenmerk hauptsächlich auf die Rolle des Blutzuckers in diesen komplexen Vorgängen gerichtet. Zur Erläuterung möge folgendes Schema von F.HOFF dienen:



Stellung A I.Phase der veg.Umschaltung

Adrenalin-→ I,II,III,IV,V,VI,VII
Thyroxin -→ I,II,III,IV,V,VI,VII
Epithelkörperhormon-→I,II,III,IV
Notfallsreaktion
Cannons-→I,II,III,IV,V,VI,VII

Stellung B II.Phase der veg.Umschaltung

Insulin-→ I,III,VII
Addison-→ I,(III Acidose),IV,V,VI,VII
Simmonds-→IV,V,VI,VII
Tetanie-→I,II,III,IV
Myxoedem-→I,III,IV,V,VI,VII

Auf dem Schema sind unten verschiedene Glieder der vegetativen Regulation als 7 Kreise bzw. Räder dargestellt. Die Räder haben eine dunkle und eine helle Hälfte und sind um ihren Mittelpunkt drehbar gedacht, wobei die Drehung eines jeden Rades zwangsläufig bei in-einandergreifenden Zahnrädern auch die Drehung der Nachbarräder herbeiführt. Die Drehung irgend eines beliebigen Rades ruft also gleichzeitig die Drehung des ganzen Systems hervor. Wenn man sich die Zwangsläufigkeit, in der die Räder miteinander verzahnt sind, überlegt, so ist es klar, daß bei Drehung irgend eines Rades um 90 Grad immer alle hellen Hälften der Räder nach oben gewandt, und dann alle dunklen Hälften nach unten gewandt stehen oder umgekehrt. Wenn z. B. das erste Rad um 90 Grad nach links gedreht wird, so steht eine Hälfte, welche die Aufschrift "Sympathicus" trägt, nach oben und gleichzeitig die hellen Hälften aller anderen Räder. Nun bedeutet das Obenstehen einer Hälfte eines Rades das Überwigen der auf dieser Hälfte eingetragenen vegetativen Regulationslage über die entgegengesetzte Einstellung, die auf der anderen, also unteren Hälfte aufgeschrieben ist.
Wenn durch die Drehung irgend eines Rades, und damit aller Räder, eine Stellung herbeigeführt ist, bei der die hellen Hälften oben stehen - wir haben die Stellung als A-S t e l l u n g bezeichnet - so ergibt sich, daß folgende Einstellungen der vegetativen Regulationen vorwiegen: Sympathicus, Kalzium, Acidose, myeloische Tendenz des Blutbildes, Fieberanstieg, Umsatzanstieg, Blutzuckeranstieg.
Wenn dagegen die dunkle Hälfte der Räder oben steht - wir nannten dies B-S t e l l u n g - so überwiegen Parasympathicus, Kalium, Alkalose, lymphatische Tendenz, Temperatur-Abfall, Herabsetzung des Umsatzes und Blutzuckerabfall.
Verschiedene Drüsen mit innerer Sekretion, Epithelkörper, Nebennieren, Schilddrüse, Pankreasinseln, wirken auf diese Regulationen ein. Durch die Schraffierung der Kreise, welche diese Drüsen darstellen, ist ersichtlich, ob sie im Sinne der Stellung A oder der Stellung B wirken. Die Funktionen der eben genannten Drüsen werden durch übergeordnete Hormone der Hypophyse reguliert, welche wiederum mit den Zentren des Zwischenhirns zur Funktionseinheit des Zwischenhirn-Hypophysen-Systems (ZHS) verbunden sind. Die vegetativ-nervösen Zentren des Zwischenhirns andererseits wirken auf das gesamte Regulationssystem über den Sympathicus und den Parasympathicus in Richtung der Stellung A bzw. der Stellung B ein.

Die vegetative Gesamtumschaltung geht nach HOFF und anderen Autoren in zwei Phaser einher: Die erste Phase mit einem Übergewicht des Sympathicus, die zweite mit einem Übergewicht des Parasympathicus. Daraus erklärt sich auch der meist transitorische Charakter dieser Hyperglykämien. Doch sind Fälle nachgewiesen worden, bei denen es zu einer langdauernden und auch dauernden Umstellung der Stoffwechsellage gekommen ist.

Das "Hyperglykämiesyndrom" würde also nach diesem Schema der Stellung A entsprechen. Die Umstellung könnte nach HOFF verursacht sein:

a) infolge lokaler zentralnervöser Reizung,

b) infolge humoraler Reizung der zentralnervösen Apparate durch endogene oder exogene Wirkstoffe,

c) infolge von vom Großhirn bzw. der Psyche ausgehenden Reizen (Affekte und Willensakte),

d) von Einzelorganen oder nervösen Einrichtungen aus, die bezogen auf den zentralnervösen Apparat in der Peripherie liegen.

Wir sehen also, daß die verschiedenartigsten Reize die Umschaltung auslösen können. Für unsere Fälle kommen wohl nur die Punkte b, c und d in Frage, da eine lokale zentralnervöse Reizung durch die Genitalbestrahlung ja nicht vorliegt.

ad b) Die humorale Reizung kann nach HOFF durch körpereigene Substanzen erfolgen, die in unphysiologischer Weise in den Kreislauf gelangen und dann als blutfremde Stoffe eine solche Reizwirkung entfalten. So kommt nach chirurgischen Operationen die Gesamtumschaltung wohl vorwiegend durch die in den Kreislauf gelangten körpereigenen Stoffe zustande. Die Tumorbestrahlung führt, wie schon erwähnt, auch zum Freiwerden von Eiweißabbauprodukten, die möglicherweise als Reizsubstanzen wirken können (Vgl. Punkt 3). Es ist allgemein bekannt, daß Einspritzung von Proteinkörpern und Bakterienstoffen diese Umschaltung zur Auslösung bringt (unspez. Reizkörpertherapie). Der oft gleichzeitige Temperaturanstieg unserer Patientinnen nach der Bestrahlung spricht im gleichen Sinne für die Umschaltung in die sympathische Tonusrichtung.

ad c) Punkt 4 unserer Arbeit handelte schon über die Möglichkeit der Diabetesentstehung und -Verschlimmerung infolge des psychischen Traumas. Es kann aber auch nur zur kurzen, vorübergehenden vegetativen Umschaltung mit nicht-diabetischem Hyperglykämiesyndrom kommen. CANNON hat diese vegetative Reaktion im Affekt als N o t f a l l s r e a k t i o n bezeichnet und gezeigt, daß sie durch eine zentralnervös ausgelöste Adrenalinausschüttung zustande kommt. Der biologische Sinn ist offenbar die Bereitstellung des ganzen vegetativen Systems

zur Energieentfaltung, evtl. zum Kampf (HOFF). Die Phase A der Umschaltung bedeutet ja als sympathicotonische Reaktion die Einstellung auf Energieentfaltung.

ad d) Als in Frage kommende Einzelorgane bedürfen bei unserer Betrachtungsweise nur die Nebennieren und die Keimdrüsen der Erwähnung.

α) Nebennieren: Stimulierung der Nebennieren durch die Bestrahlung.

Die Nebenniere wirkt auf sämtliche Glieder der vegetativen Regulation im Sinne der A-Stellung, wie aus dem Schema ersichtlich ist. Der sonst recht bedeutende Unterschied in der Wirkung der NN-Mark-Hormone und der NN-Rinden-Hormone gilt nach neueren Forschungen nicht für den Zuckerhaushalt. Mark- und Rindenhormone (von den letzteren wenigstens die Glucocorticoide) sind zusammen Antagonisten des Insulins, erhöhen also den Blutzucker, wenn auch auf verschiedene Weise.
Die Wirkung des Adrenalins entspricht einer allgemeinen Steigerung des Sympathicustonus, der Blutzucker wird durch die Umwandlung von Glykogen in Glukose erhöht (Glykogenolyse).
Die Glucocorticoide (d.s. Rindenhormone, die ein Sauerstoffatom am C_{11} tragen) fördern die Neubildung von Zucker aus Eiweiß (Glukoneogenese) und können so einen Diabetes herbeiführen (LONG, INGLE, HAUSBERGER).
So erscheint die NN-Rinde ebenso als wichtiger Antagonist des Inselapparates. Es ist auch gelungen, durch Wirkstoffe der Hypophyse, welche eine corticotrope Wirkung haben, eine Hypertrophie der NN-Rinde mit Diabetes herbeizuführen (INGLE). Auch die klinischen Beobachtungen bei NN-Rinden-Tumoren und Hypophysen-Tumoren (CUSHING) sprechen dafür, daß die maßgebende physiologische Wirkung der Rinde gegenüber den Inseln eine entgegengesetzte ist. Insulin senkt ja bekanntlich den Blutzucker, indem es die Glykogenolyse sowie die Glukoneogenese hemmt.
SELYEs Untersuchungen über das sogenannte A d a p t i o n s s y n d r o m haben enge Beziehungen zu dieser vegetativen Gesamtumschaltung. Er faßt mit HOFF dieses Syndrom als biologischen Abwehrvorgang auf, der durch sehr verschiedene Ursachen, z. B. Fieber, Infektion, körperliche und seelische Lei-

stungen, Proteinkörpertherapie u. a. ausgelöst werden kann. Für alle diese Schädigungen hat SELYE den Begriff "stress" eingeführt.

Wir möchten in der Bestrahlung ebenfalls eine Ursache für einen solchen "stress" sehen, denn sie entfaltet nicht nur lokale Wirkungen, sondern ist auch im Sinne SELYEs als unspezifischer Reiz aufzufassen. Für die Entstehung des "stress" ist nämlich eine Reaktion des Hypophysen-Nebennieren-Systems von Bedeutung, und zwar soll durch eine gesteigerte Bildung von corticotropen Hormonen der Hypophyse eine Vergrößerung der NN-Rinde und eine vermehrte Bildung gewisser NN-Rinden-Hormone zustande kommen.

ß) Keimdrüsen: Ausfall der Keimdrüsenhormone infolge der Bestrahlung.

Aus dem Vorhergesagten wird klar, daß es bei so innigen Wechselbeziehungen zwischen den einzelnen Gliedern der vegetativen Regulation eigentlich niemals die Störung oder den Ausfall nur einer Hormondrüse oder die Abweichung nur in einem Hormon gibt, sondern stets pluriglanduläre Störungen.

Wenn man experimentell die Keimdrüsen entfernt, kommt es schnell zu funktionellen und auch morphologisch nachweisbaren Änderungen an anderen Drüsen, so zu Funktionssteigerungen und Vergrößerungen des Hypophysenvorderlappens. Da nun die Hypophyse eine große Zahl von Hormonen bildet, verursacht die Funktionsänderung einer einzelnen "abhängigen" Drüse oft nicht nur eine geänderte Bildung des zugehörigen glandotropen Hormons, sondern es können auch andere Hypophysenhormone in die Funktionsumstellung mit hineingezogen werden. So kommt nach Keimdrüsenausfall eine vermehrte Produktion glandotroper Hormone zustande, darunter auch solcher mit contrainsulärer Wirkung, die Ursache eines Diabetes werden können. Dasselbe gilt für den Ausfall der Keimdrüsenhormone im Klimakterium (s. Punkt 6).

6.) Eintritt in die physiologische Menopause

Zusammenhänge zwischen Menstruation und Verhalten des Blutzuckers sind seit langem bekannt und nachgewiesen. So ist die Glykosurie in der praemenstruellen und menstruellen Phase unter gleichen Bedingungen am stärksten, am niedrigsten ist sie zwischen 7. und 21. Tag des Intervalles (FALTA und HÖGLER). Ebenfalls bestehen Beziehungen zwischen Menopause und Diabetes. Es ist dies nach unserer Ansicht wichtig hier anzuführen, da sich ein Großteil der Carcinom-Patientinnen im Alter des physiologischen Klimakteriums befindet (s.Alterstabelle von JOSLIN S.4).

Die durch das Klimakterium erfolgende Umstellung betrifft nicht nur die Ovarien, sondern über das Hypophysen-Zwischenhirn-System praktisch alle inkretorischen Drüsen und das gesamte vegetative System.

Ein schon bestehender Diabetes wird im allgemeinen durch den Eintritt ins Klimakterium verschlimmert, da nämlich zwischen Insulin und dem diabetogenen Hypophysenvorderlappen-Hormon und den Keimdrüsen komplizierte Wechselbeziehungen bestehen, die den Kohlenhydratstoffwechsel in vielen Richtungen modifizieren, ohne dass ein unmittelbarer Einfluß der Keimdrüsen auf den Zuckerumsatz nachweisbar wäre.

Die bekannte Hemmwirkung der Östrogene auf den Hypophysenvorderlappen wirkt sich in einer antidiabetischen Stoffwechsellage mit Neigung zu niedrigen Blutzuckerwerten aus. Injektionen von Oestradiol und Diäthylstilböstrol bewirken verstärktes Inselwachstum und Erhöhung des Insulingehaltes des Pankreas. Andererseits können Oestrogene Hyperglykämien und Glykosurien im Klimakterium beseitigen (GRAFE u. KÜHNAU).

Auch JORES führt in seinen Statistiken eine besondere Häufung des Beginnens des Diabetes mellitus im 4. u. 5. Dezenium besonders bei Frauen an. Trotzdem ist er der Meinung, dass keine Beziehungen zwischen den Sexualhormonen und dem Zuckerstoffwechsel bestehen. Dagegen bejaht er die diabetogene (contrainsuläre) Wirkung des Somatotropins (Wachstums-

hormon) des Hypophysenvorderlappens, ist aber der Ansicht, daß keine Störungen in der Bildung dieses Hormons während des Klimakteriums bestehen.
Dennoch sehen wir nicht selten im Klimakterium einen Diabetes auftreten und die manchmal gleichzeitige Entwicklung von Zügen im Sinne einer leichten Akromegalie, einer Nebennierenüberfunktion oder einer Thyreotoxikose. Dies beweist, daß von der Hypophyse auch andere Hormondrüsen umgestimmt werden. Werden die Keimdrüsen entfernt, oder stellen sie im Klimakterium ihre Funktion ein, so kommt eine Aktivierung der Hypophyse zustande, die offenbar mit einer vermehrten Produktion glandotroper Hormone einhergeht und damit auch mit einer vermehrten Produktion von Hormonen mit contrainsulärer Wirkung.
Bei solchen Diabetesformen kann daher auch die Verabfolgung von Keimdrüsenhormonen, z.B. Follikelhormon, einen günstigen Einfluss auf den Zuckerstoffwechsel ausüben (HOFF, SCHÖNE). Allerdings sind FALTA und HÖGLER der Auffassung, dass die günstige Beeinflussung des Kohlenhydratstoffwechsels nur indirekt zustande kommt. Es sollen durch die weiblichen Sexualhormone nur die klimakterischen Beschwerden und damit die ungünstigen nervösen Einflüsse auf die diabetische Stoffwechsellage beseitigt und so die direkte Besserung derselben nur vorgetäuscht sein.

7.) Manifestierung eines latenten Diabetes

Bei den bis jetzt angeführten Punkten wurde öfters auf das Manifestwerden eines bis dahin latent gebliebenen Diabetes hingewiesen (s. Punkt 1 u. 4).
Von einem latenten Diabetes sprechen wir bei verminderter Dextrose-Toleranz bei erhöhter Zuckerbelastung. Nachgewiesen wird er bekanntlich durch die Staub-Traugott'sche Zukkerbelastungskurve, die allerdings bei unseren Patientinnen vor der Bestrahlung noch nicht vorlag. Zweifellos muß aber doch an diese Entstehungsmöglichkeit eines Diabetes gedacht werden, da ein latenter Diabetes, besonders in den carcinomgefährdeteren Jahren, nicht selten ist.

D Hypoglykämien

Es bedarf der Vollständigkeit halber hier noch kurz der Erwähnung, dass nach der Bestrahlung auch Hypoglykämien beobachtet wurden. Eine Ursache hierfür könnte in einer Strahlen - S c h ä d i g u n g der Nebenniere gesehen werden, die im Gegensatz zu einer Nebennieren-Stimulierung, von der wir oben sprachen, zur Nebennieren - I n - s u f f i z i e n z führt.
SCHUBERT und HÖHNE haben die Möglichkeit einer Strahlenschädigung der NN-Rinde und ihrer Funktion ausser Zweifel gestellt. Eine direkte Strahlenwirkung auf die NN-Marksubstanz, die zur Abnahme des Adrenalingehaltes führen soll, sei dagegen umstritten. Sie denken an einen indirekten Einfluss, der durch die in der Haut freiwerdenden histaminartigen Substanzen zustande komme. Nach WEICHERT führen ebenfalls toxische Zerfallsprodukte zu einer relativen NN-Insuffizienz.

Eine andere Ursache der Hypoglykämie möge darin gesehen werden, dass jede Adrenalinhyperglykämie gegenregulatorisch zu einer insulinbedingten hypoglykämischen Nachschwankung führt. Nach dem in Punkt 5 angeführten HOFF'schen Schema würde diese Reaktion einem Übertritt von der A-Stellung in die B-Stellung gleichkommen. Letztere stellt ja die zweite Phase der vegetativen Gesamtumschaltung mit einem Übergewicht des parasympathischen Tonus dar.

E Zusammenfassung

Schon lange ist es namhaften Forschern aufgefallen, dass eine gewisse Korrelation zwischen Diabetes mellitus und Carcinom besteht. Die gegenseitige Beeinflussung dieser beiden Krankheiten wird jedoch von Internisten und Pathologen verschieden beurteilt: Auf der einen Seite ist eine deutliche Zunahme der Sterblichkeit an Carcinom bei Diabetikern in den letzten 3o Jahren verzeichnet, während auf der anderen Seite gleichzeitig eine signifikant geringere Häufigkeit der Carcinome bei Diabetikern als bei Nichtdiabetikern nachgewiesen wurde. Ein direkter Widerspruch ergibt sich aber erst aus der Begründung dieser Theorien: Einerseits soll der Zuckerreichtum des Gewebes das Geschwulstwachstum fördern, andererseits soll die acidotische Stoffwechsellage des Diabetikers ungünstig auf die Ausbreitung des Carcinoms wirken.

Die möglichen Ursachen der aufgetretenen Hyperglykämien und Glykosurien nach bestrahltem Genitalcarcinom wurden in vorliegender Arbeit ausführlich niedergeschrieben. Sich auf nur eine dieser Ursachen festlegen zu wollen, wäre nach unserer Ansicht zu voreilig. Die Möglichkeiten für die Entstehung der Hyperglykämie wurden nach steigender Wahrscheinlichkeit geordnet. So dürften Punkt 1:"Direkte Strahlenschädigung des Pankreas" und Punkt 2:Metastasen oder Primär-Carcinom des Pankreas" kaum als Ursachen in Frage kommen. Der Schädigung des Pankreas durch Eiweissabbauprodukte aus Haut und zerfallendem Tumorgewebe darf schon mehr Bedeutung zugemessen werden, ebenfalls der Diabetesentstehung infolge des psychischen Traumas, mit dem zweifellos bei den Ca-Patientinnen zu rechnen ist.

Die Hauptrolle dürfte wohl unserem Punkt 5 zufallen, der über die Störung in der vegetativen Regulation durch die Bestrahlung handelt. Bei den komplizierten Wechselbeziehungen, die zwischen den einzelnen inkretorischen Drüsen und von diesen aus mit dem vegetativen Nerven-System und mit Grosshirn und Psyche bestehen, wird verständlich, dass bei Ausfall oder Reizung eines Gliedes dieser Kette die gesamte neuro-vegetative

Regulation gestört wird. Die Störung kann nun bedingt sein durch vermehrten Anfall von Eiweissabbauprodukten aus den bestrahlten Geweben, die als Reizsubstanzen wirken, durch psychische Überbelastung, die eine Adrenalinausschüttung des Nebennierenmarkes zur Folge hat als sog. Notfallsreaktion, durch direkte Stimulierung der Nebennieren, sowohl des Markes wie der Rinde und durch strahlenbedingten Ausfall der Keimdrüsenhormone. Dass auch der physiologische Ausfall der letztgenannten Hormone Ursache eines Diabetes werden kann, wurde in Punkt 6 aufgezeigt.
Auch die seltener beobachteten Hypoglykämien nach Bestrahlung sind als Folge einer Störung an irgend einem Gliede des vegetativen Steuerungsmechanismus aufzufassen.
Meist wird es sich allerdings in beiden Fällen um ein Zusammenspiel mehrerer Faktoren handeln.

Es ist mir eine angenehme Pflicht, Herrn Professor Dr. med. Karl B u r g e r für die Überlassung des Themas meinen verbindlichsten Dank auszusprechen.

F Literaturnachweis

Brard — Zit.b.Seifert u. Eichler: Statist.Beitr.zur Syntropie v.Diab.mell.u.Carc.,aus Z.f.Krebsf. 6o,2oo (1954).

Brünings — Zit.b.Seifert u. Eichler: Statist.Beitr.zur Syntropie v.Diab.mell.u.Carc.,aus Z.f.Krebsf. 6o,2oo (1954).

Bürger — Zit.b.Grafe u. Kühnau: Krkhtn.d.KH-Stoffw., aus Handb.d.I.Med. VII/2 ,22o (1954).

Cannon — Zit.b.Hoff: Klin.Physiol. u. Pathol. S.51o(1954).

Capcaccia — Zit.b.Schubert u. Höhne: Strahlenschädigungen, aus Handb.d.I.Med. VI/2, 218 (1954).

Constam,G.R., — Therapie des Diabetes mellitus, B.Schwabe u. Co., Basel (195o).

Cushing — Zit.b.Hoff: Klin.Physiol. u. Pathol. S.618(1954).

Dashiell,G.F., — and W.L.Palmer: Carcinoma of the pancreas, Diagnostic.Criteria. Arch.Int.Med.81,173 (1948).

Ellinger u. Landsman — N.Y.I.Med. 44,259 (1944).

Falta,W. u. F.Högler — Die Zuckerkrankheit, Halle: Carl Marhold (1953).

Frank,E. — Pathologie des KH-Stoffwechsels,Basel (1949).

Fischer-Wasels — Zit.b.Seifert u. Eichler: Statist.Beitr.zur Syntropie v.Diab.mell.u.Carc.,aus Z.f.Krebsf. 6o,2oo (1954).

Freud u. Revesz — Zit.b.Seifert u. Eichler: Statist.Beitr.zur Syntropie v.Diab.mell. u.Carc.,aus Z.f.Krebsf. 6o,2oo (1954).

Grafe,E. u. J.Kühnau — Krankheiten des KH-Stoffwechsels, aus Handb.d.I.Med. VII/2, 1 (1954).

Grafe,E. u. C.Tropp — Der Diabetes mellitus, aus HB.d.I.Med. VI/2,4o6 (1944).

Grosse-Brockhoff,F. — Schädigung durch elektrische Energie, aus HB.d.I.Med. VI/2, 125 (1954).

Gruber — Zit.b.Katsch u. Gülzow: Die Krankh.d.Bauchspeicheldrüse, aus HB.d.I.Med. III/2, 458 (1954).

Hausberger — Zit.b.Hoff: Klin.Physiol.u.Pathol. S.618 (1954).

Händel u. Tademura — Zit.b.Seifert u. Eichler: Statist.Beitr.zur Syntropie v.Diab.mell.u.Carc.,aus Z.f.Krebsf. 6o,2oo (1954).

Heinlein — Zit.b.Schubert u. Höhne: Strahlenschädigungen, aus HB.d.I.Med. VI/2 239 (1954).

Hoff,F. — Klinische Physiologie und Pathologie, G.Thieme Stuttgart (1954).

Holzknecht — Zit.b.Schubert u. Höhne: Strahlenschädigungen, aus HB.d.I.Med. VI/2, 217 (1954).

Ingle — Zit.b.Hoff:Klin.Physiol.u.Pathol.,S.618 (1954).

Jores,A. Die Keimdrüsen und ihre Krankheiten, aus HB. d.I.Med. VII/1,389:Diabetes u. Klimakt. (1955).

Joslin,E.P., H.F.Root,P.White,A.Marble and C.C.Bailey: The treatment of Diabetes mellitus, Philadelphia, Lea and Febiger 1946.

Katsch,G. u. M.Gülzow Die Krankheiten der Bauchspeicheldrüse, aus HB.d.I.Med. III/2,295 (1953).

Kiefer,E.D. Carcinoma of the pancreas,Arch.Int.Med.4o,1(1927).

Krüger,B. Carcinom und Diabetes,Z.f.Krebsf. 5o,126 (194o).

Long Zit.b.Hoff:Klin.Physiol.u.Pathol.,S.618 (1954).

Marble,A. Zit.b.Grafe u. Kühnau:Krankhtn.d.KH-Stoffw., aus HB.d.I.Med. VII/2, 219 (1955).

Mc.Kittrick u. Root Zit.b.Grafe u. Kühnau:Krankhtn.d.KH-Stoffw., aus HB.d.I.Med. VII/2, 219 (1955).

Maier,E. Zit.b.Grafe u. Kühnau:Krankhtn.d.KH-Stoffw., aus HB.d.I.Med. VII/2, 218 (1955).

Münzer u.Rupp Zit.b.Seifert u. Eichler: Statist.Beitr.zur Syntropie v. Diab.mell.u.Carc.,aus Z.f.Krebsf. 6o,2oo (1954).

Naunyn u.Frechichs Zit.b.Hoff:Klin.Physiol.u.Pathol.,S.641(1954).

Reding Zit.b.Grafe u. Kühnau:Krankhtn.d.KH-Stoffw., ausHB.d.I.Med. VII/2, 218 (1955).

Reinwein,H. Krankheiten des Stoffwechsels und der inneren Sekretion, aus Dennig,H.:Lehrb.d.Inn:Med. G.Thieme,Stuttgart, S.336 (1952).

Rondoni Zit.b.Seifert u. Eichler: Statist.Beitr.zur Syntropie v. Diab.mell.u.Carc.,aus Z.f.Krebsf. 6o,2oo (1954).

Rudolf,W. Pankreastumor und Diabetes mellitus, Schweiz.Med.Wschr. 388,1945.

Sannie Zit.b.Seifert u. Eichler: Statist.Beitr.zur Syntr.v.Diab.mell.u.Carc.,Z.f.Krebsf.6o,2oo(1954).

Schäfer,O. Carcinom und Diabetes,Inaug.Diss.,Basel,(1934).

Schliephake,E. Inkretorisches System u.Krankheitsentstehung, D.Med.Wschr.43,1325.

Schmidt,R.M. u. W.Schliecker Über die Bedeutung der NN-Funktion im KH-Stoffw., Ärztl.Wschr.1o,221 (1955).

Schöne Zit.b.Hoff:Klin.Physiol.u.Pathol.,S.645 (1954).

Schubert,G. u. G.Höhne Strahlenschädigungen, aus HB.d.I.Med.VI/2, 211 (1954).

Seifert,G. u. R.Eichler Statistischer Beitrag zur Syntropie von Diabetes mellitus und Carcinom,Z.f.Krebsf.6o,2oo(54).

Selye Zit.b.Hoff:Klin.Physiol.u.Pathol.,S.511(1954).

Siebert 4.Jahrestag, des deutschen Zentralausschusses f.Krebsbekämpfg.u. Krebsforschg.,3o,1281 (1955).

Silberstein Zit.b.Seifert u. Eichler: Statist.Beitr.zur Syntr.v.Diab.mell.u.Carc.,Z.f.Krebsf.6o,2oo(1954)

Terbrüggen	Zit.b.Schubert u.Höhne: Strahlenschädigungen, aus HB.d.I.Med. VI/2,239 (1954), und Zit.b.Katsch u. Gülzow:Krankhtn.d.Bauchspeicheldr.,aus HB.d.I.Med. III/2,412 (1953).
Warren,S. a. P.M.Le Compte	The Pathologie of Diabetes mellitus,Philadelphia,Lea and Febiger 1952.
Weichert	Zit.b.Schubert u. Höhne:Stahlenschädigungen, aus HB.d.I.Med. VI/2 217 (1954).
Werner,W.	Diabetes mellitus und Carcinom, aus Z.f.Krebsf. 6o,399 (1955).
Wetzler-Ligeti	Zit.b.Seifert u. Eichler: Statist.Beitr.zur Syntropie v. Diab.mell. u. Carc., aus Z.f. Krebsf.6o,2oo (1954).
v.Witzleben	Zit.b.Seifert u. Eichler: Statist.Beitr.zur Syntropie v.Diab.mell.u.Carc.,aus Z.f.Krebsf. 6o,2oo (1954).

L e b e n s l a u f

Am 27. September 1922 wurde ich, Edith B ü r g e r, als Tochter des Kaufmanns Alfons B ü r g e r und seiner Ehefrau Minna, geb. E g e r e r, in Schwäbisch Gmünd geboren. Dort besuchte ich die Volksschule und anschliessend die Oberschule, in der ich 1942 die Reifeprüfung ablegte.
Im Sommersemester 1943 begann ich das medizinische Studium an der Universität Würzburg, wurde aber nach 3 Semestern im November 1944 zum Dienst beim Roten Kreuz verpflichtet. Im April 1947 trat ich bei den Missions-Benediktinerinnen in Tutzing ein und konnte im Sommersemester 1950 das Studium in Freiburg/Schweiz fortsetzen. Im Oktober 1951 bestand ich dort die ärztliche Vorprüfung. Da das Schweizer Physikum aber an den deutschen Universitäten nicht anerkannt wurde, musste ich dieses im November 1952 an der Universität Würzburg wiederholen. Nach dem klinischen Studium in Würzburg bestand ich im August 1955 hier das Medizinische Staatsexamen. Von dieser Zeit an befaßte ich mich mit der Abfertigung dieser Arbeit. Am 1. Januar 1956 beginne ich meine Pflichtassistenzzeit an der Chirurgischen Abteilung des Krankenhauses Tutzing/Obb.

Ich versichere ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig verfaßt und ausser der angegebenen Literatur keine weiteren Hilfsquellen benutzt habe.

Ich versichere ehrenwörtlich, dass ich bisher von keiner anderen Seite ein Dissertations-Thema zur endgültigen Bearbeitung erhalten habe.

Edith Bürger

RUDOLF BAEHR DRUCK- UND WERBETECHNIK
WÜRZBURG KOLLOPPSTRASSE 5